

# De ontwikkeling van diabetes-geassocieerde macrovasculaire aandoeningen in een gehumaniseerd muis model

Gepubliceerd: 21-01-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het doel van dit onderzoek is dat wij graag beter willen begrijpen waarom diabetes patiënten een hoger risico hebben om hart- en vaatziekten te ontwikkelen dan mensen zonder diabetes. Hart- en vaatziekten bij diabetes patiënten uiten zich door het...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Kransslagaderaandoeningen                           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36433

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Gehumaniseerd muismodel voor diabetes-geassocieerde hart- en vaatziekten

### Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Diabetescomplicaties
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

### Synoniemen aandoening

aderverkalking, hart- en vaatziekten

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Diabetes Fonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Atherosclerosis, Cardiovasculaire ziekten, Type 2 diabetes, Voorloper cellen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Vanuit het verkregen perifere bloed zullen PBMCs worden geïsoleerd middels Ficoll dichtheids gradiënt centrifugatie. Vervolgens zullen de geïsoleerde cellen worden gebruikt voor onderstaande analyses:

- 1) De fenotypische analyses die uitgevoerd zullen worden middels flowcytometrie maken het mogelijk de aantallen circulerende endotheel en gladde spiercell voorlopercellen (respectievelijk EPCs en SMPCs) in het bloed van diabete- en niet-diabete individuen te bepalen en de frequenties van deze cel subsets te correleren aan de aan/afwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen.
- 2) Humane bloedvaatjes zullen worden getransplanteerd in de muis abdominale aorta en vervolgens zullen geïsoleerde PBMCs afkomstig van dezelfde patient worden toegdiend in de betreffende getransplanteerde muis. We zullen gebruik maken van een vaatschade model als methode om de ontwikkeling van restenose te bestuderen. Na de transplantatie zal arteriele schade worden geïnduceerd. Dit in vivo model in de muis stelt ons in staat de interactie tussen humane cellen en de humane bloedvatwand te bestuderen in een zogenaamd 'gehumaniseerd' muis

model.

Gezamenlijk zullen de resultaten van deze studies bijdragen aan het vergroten van de kennis omtrent de rol die vasculaire voorlopercellen spelen in de ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen in T2DM. Tevens zal dit onderzoek bijdragen aan het identificeren van nieuwe moleculaire aangrijpingspunten voor interventie die gericht is op het moduleren van vasculaire voorlopercel frequentie en functie teneinde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen en restenose in T2DM te verminderen.

### **Secundaire uitkomstmaten**

n.v.t.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Individueen met Type 2 diabetes (T2DM) lopen een verhoogd risico om ernstige cardiovasculaire aandoeningen (perifeer vaatlijden [PAD] en coronair vaatlijden [CAD]) en restenose te ontwikkelen. The pathogenetische mechanismen die aan dit verhoogde risico ten grondslag liggen zijn nog grotendeels onbekend. Op dit moment zijn er geen adequate behandelingsmethoden aanwezig om versnelde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen in T2DM te voorkomen of te behandelen. Onze hypothese is dat in T2DM een verstoorde balans binnen subsets van vasculaire voorlopercellen (endotheel voorlopercellen [EPCs] en gladde spiercel voorloper cellen [SMPCs]) (mede) verantwoordelijk is voor de versnelde ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen. EPCs zijn cellen die betrokken zijn bij het handhaven van endotheel integriteit tijdens vasculaire schade, o.a. door reendothelialisatie van de beschadigde vaatwand en vasculogenese in ischemische gebieden. SMPCs lijken juist betrokken te zijn bij het proces van atherogenese en neointima vorming. Bij een verstoorde balans tussen EPCs en SMPCs in het voordeel van de SMPCs slaat de balans door naar atherogenese en restenose als gevolg van verminderde capaciteit om endotheelschade te herstellen en een verhoogde aanwezigheid van SMPCs. Het begrijpen van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan gestoorde

vasculaire voorlopercel functie, is een vereiste om nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen die gericht zijn op het stimuleren van EPC-gemedieerd herstel van vaatschade en het remmen van SMPC-gemedieerde atherogenese en restenose vorming.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek is dat wij graag beter willen begrijpen waarom diabetes patiënten een hoger risico hebben om hart- en vaatziekten te ontwikkelen dan mensen zonder diabetes. Hart- en vaatziekten bij diabetes patiënten uiten zich door het vernauwen van de grote bloedvaten (\*atherosclerose\*, oftewel slagaderverkalking) in met name de benen, de halsslagaders en de kransslagaders in het hart. De reden waarom diabetes patiënten een verhoogd risico hebben om atherosclerose te ontwikkelen is niet volledig bekend. Enerzijds spelen zowel de verhoogde bloedglucose als verhoogde cholesterol gehalten een rol, maar deze afwijkingen kunnen het verhoogde risico niet volledig verklaren. Onze veronderstelling is dat EPCs en SMPCs in het bloed die betrokken zijn bij het repareren van beschadigde bloedvaten niet meer goed functioneren bij diabetes patiënten. Als gevolg hiervan is er bij diabetes patiënten onvoldoende capaciteit om schade aan de binnenkant van bloedvaten te repareren waardoor er sneller atherosclerose kan ontwikkelen. In dit onderzoek willen we bestuderen waarom dit zo is.

Met de resultaten die we in dit onderzoek verzamelen hopen we beter te begrijpen waarom deze cellen bij diabetes patiënten niet meer goed functioneren en wat de rol van deze cellen is in de ontwikkeling van atherosclerose.

Uiteindelijk doel is om betere behandelingen uit te stippelen om de functie van deze cellen te verbeteren bij diabetes patiënten om op die manier het risico op de ontwikkeling van atherosclerose te verminderen.

## **Onderzoeksopzet**

Voor deze studie zullen 4 verschillende groepen patiënten worden geïnccludeerd zoals hieronder weergegeven:

- 1) T2DM, geen CAD (+ PAD)
- 2) T2DM, met CAD (+/- PAD)
- 3) geen T2DM, geen CAD (- PAD)
- 4) geen T2DM, met CAD (+/- PAD)

Tijdens hun verblijf in het UMCG zullen 5 extra buizen perifere bloed (in totaal 50 ml) van de patient worden afgenomen naast het bloed dat wordt afgenomen t.b.v. de standaard laboratorium bepalingen die routinematig voor de chirurgische ingreep worden uitgevoerd. Het perifere bloed zal worden verzameld in 4x 10ml EDTA vacutainer buizen (K3E 15% 0.12 ml) en 1x SST vacutainer buis. Tijdens de chirurgische ingreep zullen kleine stukjes bloedvat weefsel beschikbaar komen die normaliter zouden worden weggegooid. Deze kleine vaatjes

worden voor de huidige studie niet weggegooid, maar zullen worden gebruikt t.b.v. transplantatie in immuundeficiente muizen.

### **Inschatting van belasting en risico**

Het voorgestelde onderzoek is van dien aard dat deelname geen inherent risico met zich meebrengt voor de deelnemers. De mate van belasting voor de deelnemers is relatief laag (geven van 1x 50 ml perifeer bloed) tijdens de opname in het UMCG. Kleine stukjes bloedvat weefsel komen beschikbaar tijdens coronary bypass operaties alsmede gedurende abdominale en reconstructie chirurgie. Normaliter wordt dergelijk weefsel verwijderd en weggegooid. De deelnemers hebben geen direct persoonlijk voordeel van de uitkomsten van deze studie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
PO Box 30.001 9700 RB Groningen  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
PO Box 30.001 9700 RB Groningen  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## **Deelname eisen**

### **Leeftijd**

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

In principe komen alle Type 2 diabetes patiënten met een diabetes duur van 10-15 jaar in aanmerking voor inclusie in de studie, waarbij er een onderverdeling wordt gemaakt in diabetes patiënten met coronair vaatlijden (CAD) en patiënten zonder cardiovasculaire aandoeningen. Voor de verschillende controle groepen komen niet-diabetes patiënten in aanmerking die ook worden onderverdeeld in patiënten met CAD. Tevens zullen gezonde controles worden geïncludeerd die niet bekend zijn met diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, ontstekings- en autoimmuunziekten, obesitas of enige andere chronische aandoening. Definities CAD: Coronair vaatlijden (CAD) Aanwezigheid van CAD wordt gedefinieerd op basis van het in het verleden hebben gehad van een myocard infarct, een rust ECG die duidt op een myocard infarct in het verleden, een positieve ECG tijdens een inspanningstest, induceerbare ischemie gemeten middels echocardiografie tijdens een inspanningstest, of aantoonbare stenoses in de coronair arteriën gemeten middels angiografie in zowel de aan- of afwezigheid van pijn op de borst). Deelnemers aan de studie in de verschillende groepen zullen worden gematched voor: - geslacht - leeftijd - roken - BMI - arteriële hypertensie - HbA1c (diabetes) - lipiden profiel

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Exclusie criteria voor Type 2 diabetes patiënten zijn het hebben van Type 1 diabetes en de aanwezigheid van een van de volgende medische condities: - microvasculaire aandoeningen (diabetische retinopathie of nefropathie) - autoimmuunziekten - acute of chronische infecties - recente chirurgie of vasculaire interventie - leeftijd >80 jaar - recent myocard infarct - hemodialyse - gebruik van imuunsuppressiva - andere niet-gerelateerde aandoeningen  
Exclusie criteria voor niet-diabetes patiënten zijn het hebben van Type 1 of 2 diabetes en de aanwezigheid van een van de volgende medische condities: - autoimmuunziekten - acute of chronische infecties - recente chirurgie of vasculaire interventie - leeftijd >80 jaar - recent myocard infarct - hemodialyse - gebruik van imuunsuppressiva - andere niet-gerelateerde aandoeningen

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Onderzoeksmodel: | Anders                    |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd       |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd   |
| Controle:        | Actieve controle groep    |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-07-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 128                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 21-01-2011                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL32431.042.10 |